Lane Medical Library 1926

Aus der Chirurgiſchen Klinik der Universität Gießen
Direktor: Geh. Med. Rat Professor Dr. Poppert.

Ueber das Vorkommen von diastatischem Ferment in mensdhlicher Galle.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Adolf Beuing geb. Gündel
aus Wanne in Westfalen.

Gießen 1926.

M. v. Nordheim'sche Buchdruckerei Zella-Mehlis.
1929.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

Referent: Professor Dr. Gundermann.

Das Kapitel von den Fermenten und ihren Wirkungen ist heute mehr denn je eines der interessantesten und wichtigsten unter den Grenzgebieten verschiedener Naturwissenschaften geworden. Zur Erforschung ihrer ungeklärten chemischen Natur, des eigenartigen physikochemischen Verhaltens, ihrer sonderbaren Affinitäten zu ihren Substraten wurde der Chemiker vor die reizvollsten Aufgaben gestellt. Ihr Studium hat wichtige Ergebnisse gezeitigt und interessanteste Aufschlüsse über das Zusammenspiel der Lebensvorgänge ergeben. Aber nicht nur den Chemiker, sondern auch den Physiologen und Kliniker hat das Kapitel der Fermente interessiert, und durch Untersuchungen letzterer haben sich immer neue Beziehungen der Fermente auch zu pathologischen Prozessen dabei herausgestellt.

Die Fermente findet man nicht nur in den eigens für ihre Produktion eingerichteten Organen, sondern in allen Geweben und Gewebssäften des Körpers sind sie verbreitet. Der Diastase besonders kommt eine fast ubiquitäre Gegenwart in den Geweben zu. Man versteht unter Diastase eine Gruppe von Enzymen, welche die Fähigkeit haben, aus der unlöslichen, nicht resorbierbaren Stärke und dem Reserveglykogen durch einen in verschiedenen Stufen verlaufenden Prozeß lösliche, verwertbare Maltose zu erzeugen. Bei der tierischen Verdauung und im Stoffwechsel spielen derartige Prozesse eine große Rolle. Den Zwecken der Verdauung dienen die Diastase des Speichels, der Darmsäfte und des Pankreas. Das diastatische Ferment, das Stoffwechselzwecken dient, findet sich vor allem in der Leber, im übrigen aber wohl überall, wo man es sucht. Erwähnenswert ist, daß die Diastase der verschiedensten tierischen Sekrete und Organe in keiner bisher beobachteten wesentlichen Eigenschaft von einander abweicht, wohl aber von allen pflanzlichen Amylasen.

Um die Erforschung des Vorkommens tierischer Diastase hat sich besonders von Wittich verdient gemacht. Ihm gelang es, in den meisten Organen des Körpers

Diastase nachzuweisen. von Wittich gewann zuerst unzweifelhaft dieses Ferment aus dem Pankreas und der Leber, ferner wenn auch nur in geringer Menge aus dem Gesamtblute, dem Blutserum, aus dem Gewebe der Nieren, des Gehirns und aus der Schleimhaut des Magens. (Pflüger's Archiv, VII, 28 1873). Bei der Darstellung des Fermentes verfuhr von Wittich so, daß er die zu untersuchende Substanz zunächst mit Alkohol behandelte und dann mit Glyzerin extrahierte. Ueber das Vorkommen von Diastase in der Galle machte Nasse die ersten Angaben. [Ueber die Veränderungen des Stärkemehls durch die Galle. Arch. für physiol. Heilkunde. Bd. IV.) Diese Angaben wurden allein von J. Jacobson in seiner Jnaugural-Dissertation im wesentlichen bestätigt. (De sachari formatione fermentogue in jecore et de fermento im bile. Regimonti 1865.) Jacobson experimentierte mit den frischen Gallen verschiedener Tiere und konnte bei allen diastatisch positive Wirkung beobachten. von Wittich konnte durch seine hierüber angestellten Untersuchungen die Richtigkeit Jacobson's Angaben nur in vollstem Maße bestätigen. Auch versuchte man schon zu dieser Zeit die menschliche Galle, allerdings Leichengalle, auf Diastaseanwesenheit zu untersuchen. Jacobson und von Wittich stellten hierüber Untersuchungen an, jedoch zeitigten ihre Bemühungen ein negatives Ergebnis. Sie machten dabei die Beobachtung, daß das Ferment in älterer, faulender Tiergalle vollständig zerstört wurde und seine Wirkung in menschlicher Galle kaum vermutet werden könne. Erst später setzte von Wittich seine Untersuchung, angeregt durch Ranke, (2. Auflage der Grundzüge der Physiol. des Menschen usw. pag. 289.) der die Anwesenheit der Diastase in der menschlichen Galle bezweifelte, fort, und zwar stand ihm diesmal menschliche Galle vom Lebenden zur Verfügung. Durch einen ihm befreundeten Arzt wurde ihm die Gelegenheit geboten, auch frische, aus einer Fistel gewonnene menschliche Galle auf diastatische Wirksamkeit zu prüfen. Es handelte sich dabei um Galle einer Patientin, bei der durch Einkeilung von Gallensteinen in den Ductus cysticus die überfüllte Blase nach vorhergegangener Verwachsung mit den Bauchdecken, ihren flüssigen wie festen (Steine) Jnhalt nach außen entleerte. von Wittich stellte eine stark positiv-diastatisch fermentierende Wirkung fest. Auf Grund dieser einzigen Untersuchung stellte v. Wittich die Behauptung auf, daß es unzweifelhaft für die frische Menschengalle feststehe, daß sie ein diastatisch wirksames Ferment führt. (Pflügers Archiv f. Physiol. Bd. VI. pag. 184.)

Nach dieser Feststellung sind in dem hierauf folgenden verflossenen Zeitraum von über 50 Jahren keinerlei

Untersuchungen mehr über diastatisches Ferment in der menschlichen Galle angestellt worden, soweit sich das an der Hand der Literatur feststellen läßt. Man kann aber in verschiedenen Lehrbüchern der Physiologie, sowie auch in dem neuesten von Oppenheimer herausgegebenen Werk „Die Fermente und ihre Wirkungen" lesen, daß in der Galle diastatisches Ferment vorkommt. (Oppenheimer: „Die Fermente und ihre Wirkungen" 1925 pag. 735). Diese Angaben beziehen sich jedoch alle nur auf die älteren Untersuchungen von Jacobson und v. Wittich und sollen wohl nur für die tierische Galle gelten.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Gundermann habe ich eine Reihe menschlicher, durch Operation gewonnener Blasengallen auf ihren Gehalt an diastatischen Ferment untersucht. Zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der Diastase diente die Wohlgemuth'sche Reihenmethode:

I. Phase	II. Phase			III. Phase	IV. Phase	V. Phase	VI. Phase	VII. Phase	VIII. Phase
	Fermentverteilung								
Nummerierung der Fläschchen	Verteilung von destilliertem Wasser	Verteilung von der Fermentlösung	Absolute Ferment-Menge	Zusatz von 1%ger Stärkelösung.	Zusatz von je 1 ccm. Fohnol zu jedem Gläschen, um Fäulnis zu verhüten, und Verkorken der Gläschen.	Hineinstellen sämtlicher Gläschen in einem Brutschrank von 38° C auf 24 Stunden	Herausnehmen der Gläschen, Abkühlen, Auffüllen mit kaltem Leitungswasser und Hineinstellen in ein Reagenzglasgestell	Zusatz von $^1/_{10}$ Normaljodlösung tropfenweise zu jedem Gläschen	Feststellung des Resultates
1	0,0 ccm.	1,0 ccm.	1,0	5,0 ccm.					(gelb) +
2	1,0 ccm.	1,0 ccm.	0,5	5,0 ccm.					(gelb) +
3	1,0 ccm.	1,0 ccm.	0,25	5,0 ccm.					(blaurot) — (Limes)
4	1,0 ccm.	1,0 ccm.	0,125	5,0 ccm.					(blau) —
5	1,0 ccm.		0,062	5,0 ccm.					(blau) —
6	1,0 ccm.		0,031	5,0 ccm.					(blau) —
7	1,0 ccm.		0,016	5,0 ccm.					(blau) —
8	1,0 ccm.		0,08	5,0 ccm.					(blau) —
9	1,0 ccm.		0,04	5,0 ccm.					(blau) —
10	1,0 ccm.		0,02	5,0 ccm.					(blau) —
11	1,0 ccm.		0,01	5,0 ccm.					(blau) —

Die Wohlgemuth'sche Reihenmethode beruht auf der Beobachtung des Abbaues einer bestimmten Menge gelöster Stärke in bestimmter Zeit bei gleicher Temperatur. Als Indikator wird 1/10n Jodlösung benutzt.

Ist in dem Versuch durch das Verschwinden der blauen Jodstärkereaktion die Gegenwart von Diastase nachgewiesen, so kann man nach Wohlgemuth die diastatische Kraft D der Fermentlösung folgendermaßen berechnen:

Angenommen der Farbenumschlag in blaurot erfolgte (siehe Tabelle) im dritten Röhrchen, das Limesröhrchen genannt wird. Als Maß der Fermentwirkung gilt nicht das Limesröhrchen, denn in ihm ist ja noch unverdaute Stärkelösung enthalten, sondern das nächsthöhere, also in unserem Falle Nr. 2. Absolute Fermentmenge in Nr. 2 = 0,5, die diastatische Kraft wird nach folgender Formel berechnet:

$$0{,}5 : 5 = 1{,}0 : X$$

$$X = \frac{5 : 1 = 10}{0{,}5} .$$

Mithin ist ein ccm der Fermentlösung imstande, 10 ccm der 5%igen Stärkelösung innerhalb 24 Stunden bis zum Dextrin abzubauen.

Zu meinen Untersuchungen stand mir, wie gesagt frische menschliche Blasengalle zur Verfügung. Im ganzen wurden 70 Fälle untersucht, 16 davon scheiden aus, da, bei ihrer Untersuchung wahrscheinlich eine Verunreinigung durch Speicheldiastase vorgekommen ist. Bei den übrigen 54 Fällen aber wurde peinlichst darauf geachtet, daß keine Verunreinigung durch Mundspeichel eintreten konnte. Die Galle zum Versuche wurde jedesmal sofort nach der Extirpation der Gallenblase entnommen und verarbeitet, um schädliche äußere Einflüsse nach Möglichkeit zu vermeiden. Es wurde nur Galle chronisch entzündeter Blasen benutzt, die aller Wahrscheinlichkeit nach verhältnismäßig zellarm war. Mikroskopische Untersuchungen zum Zellenreichtum der Galle wurden jedoch nicht angestellt. Empyem und Hydrops wurden absichtlich von der Untersuchung ausgeschlossen.

Aus der beigegebenen Tabelle erhellt, daß von 54 Gallen nur 8 sich als diastasehaltig erwiesen. Das sind 12,5 %. Von einem regelmäßigen Vorkommen von Diastase in menschlicher Galle kann demnach nicht die Rede sein. Und es dürfte geraten sein, von Wittich's positiven Befund nicht zu verallgemeinern, wie das anscheinend bisher geschehen ist.

Völlig beipflichten kann man v. Wittich und Jacobson in ihrer Vermutung, das in älteren Gallen das Ferment rasch zerstört wird. Gallen, die erst 24 Stunden nach der Entnahme zum Versuch angesetzt wurden, zeitigten immer ein negatives Ergebnis. Das war auch dann der Fall, wenn an der gleichen Galle bei Verarbeitung sofort nach Herausnahme der Gallenblase die Untersuchung auf Diastase positiv ausgefallen war.— Wie stark nun die fermentierende Wirkung bei den 8 nachgewiesenen positiven Fällen war, möge aus Tabelle 2 ersehen werden. Die diastasische Kraft =D wurde nach der weiter oben angegebenen Formel von Wohlgemuth berechnet:

	Name	Journal-Nummer	Geschlecht und Alter	Operation	Diastase	Limes	Diast. Kraft = D
1.	Sch., L.	3328	w 32	20. 2. 25	—	—	—
2.	M., C.	3318	w 45	28. 2. 25	—	—	—
3.	R., Fl.	3471	w 48	5. 3. 25	—	—	—
4.	H., Fl.	3385	w 38	5. 3. 25	—	—	—
5.	D., R.	3457	w 59	6. 3. 25	—	—	—
6.	M., M.	3499	w 62	7. 3. 25	+	3	10
7.	T., M.	3465	w 24	10. 3. 25	—	—	—
8.	B., F.	3486	m 36	10. 3. 25	—	—	—
9.	N., A.	3539	w 32	13. 3. 25	—	—	—
10.	Kl., A.	3560	w 30	14. 3. 25	—	—	—
11.	Fr., F.	3641	w 49	18. 3. 25	—	—	—
12.	Z., A.	3608	w 32	18. 3. 25	—	—	—
13.	G., W.	3638	w 46	18. 3. 25	—	—	—
14.	O., S.	3695	w 36	26. 3. 25	+	4	20
15.	Sch., Chr.	3722	w 34	30. 3. 25	—	—	—
16.	L., G.	58	m 59	1. 4. 25	—	—	—
17.	D., M.	322	w 32	8. 4. 25	—	—	—
18.	M., S.	388	w 37	22. 4. 25	—	—	—
19.	Sch., S.	362	w 41	23. 4. 25	—	—	—
20.	Sch., L.	370	w 28	27. 4. 25	—	—	—
21.	L., C.	433	w 35	29. 4 25.	+	3	10

	Name	Journal-Nummer	Geschlecht und Alter	Operation	Diastase	Limes	Diast. Kraft = D
22.	K., F.	458	w 55	30. 4. 25	—	—	—
23	N., W.	486	w 21	2. 5. 25	+	3	10
24.	R., L.	527	w 34	8. 5. 25	—	—	—
25.	B., H.	545	w 30	9. 5. 25	—	—	—
26.	St., A.	524	w 29	9. 5. 25	—	—	—
27.	H., P.	576	w 51	13 5. 25	—	—	—
28.	N., A.	600	w 26	15. 5. 25	—	—	—
29.	S., W.	609	w 27	15. 5. 25	+	3	10
30.	N., B.	613	w 26	18. 5. 25	—	—	—
31.	K., G.	626	w 19	20. 5. 25	—	—	—
32.	B., G.	632	w 54	22. 5. 25	—	—	—
33.	Bl., A.	664	w 38	23. 5. 25	—	—	—
34.	D., A.	642	w 28	26. 5. 25	—	—	—
35.	G., M.	699	w 24	27. 5. 25	—	—	—
36.	O., R.	807	w 28	9. 6. 25	—	—	—
37.	Gr., A.	787	w 54	9. 6. 25	—	—	—
38.	L., W.	818	w 31	10. 6. 25	—	—	—
39.	B., A.	838	w 31	12. 6. 25	—	—	—
40.	Bl., F.	869	w 33	13. 6. 25	—	—	—
41.	H., W.	873	w 31	13. 6. 25	+	4	20
42.	Sch., F.	853	w 51	16. 6. 25	—	—	—
43.	L., F.	883	w 22	16. 6. 25	—	—	—
44.	D., A.	905	w 22	18. 6. 25	—	—	—
45.	E., F.	926	w 24	19. 6. 25	—	—	—
46.	D., W.	918	w 22	20. 6. 25	—	—	—
47.	Br., F.	974	w 18	25. 6. 25	—	—	—
48.	T., Br.	997	w 47	26. 6. 25	—	—	—
49.	R., L.	1012	w 55	27. 6. 25	—	—	—
50.	B., W.	1015	w 29	29. 6. 25	—	—	—
51.	Sch., Fl.	1005	w 39	29. 6. 25	—	—	—
52.	Sch., W.	1035	w 38	30. 6. 25	—	—	—
53.	K., F.	1033	w 49	30. 6. 25	—	—	—
54.	Chr., A.	1038	w 26	2. 7. 25	—	—	—

Von besonderen Jnteresse waren uns die Operationsbefunde bei den diastasehaltigen Gallen.

Die Operationsbefunde waren folgende:

I. Gallenblase prall gefüllt und am Hals verwachsen, hier auch starke Gefäßinjektionen bis zum Duodenum. Wand stark injiziert, Schleimhaut geschwollen.

Jnhalt: Trübe Galle, keine Steine.

II. Blase gut gefüllt, mit Umgebung fest verwachsen. Wand etwas verdickt, Schleimhaut deutlich netzartig gezeichnet, Stippchen.

Jnhalt: Dunkle Galle, ein Cholesterinstein.

III. Difuse Adhaesionen mit Netz, Wand verdickt, Schleimhaut geschwollen, mit grober Netzzeichnung. Pankreas induriert und vergrößert.

Jnhalt: Dunkle Galle und einige kleine Steine.

IV. Wand ödematös, etwas verdickt, deutliche Netzzeichnung.

Jnhalt: Trübe Galle, einige kleine Steine.

V. Wand injiziert, nicht verdickt.

Jnhalt: Trübe Galle, keine Steine.

VI. Wand verdickt, Schleimhaut gerötet.

Jnhalt: Trübe Galle, keine Steine.

VII. Ausgedehnte Adhaesionen, Gallenblase prall gefüllt, Wand verdickt, Schleimhaut atrophisch.

Jnhalt: Trübe Galle, kleine Steine.

VIII. Bandförmige Adhaesionen mit Netz, Colon und Duodenum. Wand etwas verdickt, Schleimhaut grob gezeichnet.

Jnhalt: Grüne, dickflüssige Galle, ein großer und mehrere kleine Cholesterinsteine.

Kommt Diastase nur in steinhaltigen oder nur in steinfreien Blasen vor, oder in beiden? Unter unseren 8 positiven Fällen sind 5 mit Steinen, drei ohne Steine. Jn allen untersuchten 54 Fällen fanden sich 32 mal Steine. Das spricht nicht dafür, daß Anwesenheit von diastasischem Ferment und Steinbildung etwas miteinander zu tun haben.

Woher stammt nun das diastasische Ferment in der Galle?

Gelangt es aus den Geweben oder Gewebsäften oder aus den eigens für ihre Produktion eingerichteten Organe in die Galle?

Nach neueren Untersuchungen von Erb und Barth (Marburg) wurde im Inhalt extirpierter Gallenblasen häufig tryptisches Ferment nachgewiesen (K. H. Erb und Barth, Marburg/Lahn). Tryptisches Ferment im Inhalt extirpierter Gallenblasen. Bruns Beitr. 134 H 4). Mit Schönbauer nahmen Erb und Barth als Hauptherkunftsort des Trypsins das Pankreas an. Hiernach könnte man daran denken, das auch die in der Gallenblase vorgefundene Diastase aus dem Pankreassekret stammt. Jedoch scheint das diastatische Ferment wesentlich seltener als das tryptische in der Galle vorzukommen, was wohl gegen das Pankreas als Quelle sprechen dürfte. Ferner wenn mit dem Pankreassekret Diastase direkt in die Gallenblase gelangte, so sollte man eine bei weitem größere diastische Kraft der Fermentlösung erwarten, als sie laut Tabelle in unseren acht positiven Fällen vorhanden ist. Die Diastasemengen im menschlichen Pankreassaft schwanken nach Wohlgemuth für seine Methode bei einer einstündigen Versuchsdauer zwischen D 38°=1 Stunde=625—2500, also ein bei weitem größerer Wert als in unseren Fällen. Aus diesem Grunde ist es unwahrscheinlich, daß die nachgewiesene Diastase in den untersuchten 8 Fällen etwa aus dem Pankreas kommt.

Auch für die Herkunft der Diastase in der Galle aus dem Darmsaft ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte.

Als weiteres Diastase besitzendes Organ kommt die Leber in Betracht. (Schirokauer und Wilenko. Zur Best. der Diastase in Organen. Biochem. Zeitschrift 33, 275/1911) Die Wirkung der Leberamylase ist sehr schwach, jedenfalls viel geringer als die des Blutes, auch der Niere und des Muskels. Wie alle Stoffwechselfermente ist aber auch die Leberamylase in der Norm fest an die Zelle gebunden, nur bei Schädigungen des Organes kann sie ins Blut und wahrscheinlich auch in die Galle übergehen. Zur Annahme einer Leberschädigung aber fehlt nach dem ganzen klinischen Bild und den Operationsbefunden jeder Anhaltspunkt. Somit dürfte auch die Leber als Quelle der Gallendiastase nicht in Betracht kommen.

Diastase kommt ferner auch im Blut vor. Über die Herkunft der Blutamylase ist viel diskutiert worden. Es ist zweifellos, das sie zum großen Teil aus dem Pankreas stammt, aber auch aus anderen Organen. (Oppenheimer: Die Fermente; pag. 732, 1925.) Irgend eine wesentliche Funktion scheint der Blutamylase überhaupt nicht zuzukommen; sie ist als ein Ausschwemmungsprodukt der verschiedensten Organe zu betrachten, das zum Teil in den Harn übergeht, zum Teil vielleicht zerstört oder

auch wieder in die Zellen aufgenommen wird. Für eine wesentliche Beteiligung des Pankreas bei der Abgabe von Amylase aus Blut spricht die sichere Tatsache, das Unterbindung des Ductus Wirsungianus die Blutamylase vermehrt, die nachher wieder in ihrem Gehalt sinkt. Blut weist normalerweise im Körper denselben Amylasegehalt auf, und zwar beträgt die diastasische Kraft nach Wohlgemuth D = 15—40. Der Wert der diastatischen Kraft der Galle in unseren untersuchten Fällen schwankt zwischen D = 10—20, liegt also etwas unter den Werten für die Blutamylase. Mehr als dieser geringe Unterschied dürfte gegen die Annahme der Herkunft der Gallendiastase aus dem Blut der Umstand sprechen, das Diastase in der Galle nur selten, im Blut regelmäßiger vorhanden ist, und das Durchlässigkeit der Blutgefäße für Diastase wohl auch noch von anderen Erscheinungen begleitet sein würde.

Wenn ich noch einmal zusammenfassen darf, so kommen also Pankreas, Darmsaft, Blut und Leber als Quelle der seltenen Gallendiastase wahrscheinlich nicht in Betracht. Dieses negative Ergebnis läßt daran denken, das vielleicht als pathologisch zu betrachtende celluläre Beimengen zur Galle die Ursachen sind für das sporadische Vorkommen von Diastase in der menschlichen Galle. Der positive Befund in von Wittich's Fistelgalle würde zu dieser Annahme gut passen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Gundermann für die Anregung zu meiner Arbeit und die Unterstützung bei Fertigstellung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Adolf Beuing geb. Gündel, bin am 26. April 1900 als Sohn des verstorbenen Gastwirtes Ludwig Gündel zu Wanne in Westf. geboren. Ich besuchte das Realgymnasium in Ahlen in Westf., wo ich nach Teilnahme an dem Sonderlehrgang für Kriegsteilnehmer das Reifezeugnis erhielt. Ich widmete mich zunächst dem Studium des Bergfaches, mußte dasselbe jedoch wegen Krankheit, die ich mir während meiner Tätigkeit als Bergbaubeflissener zuzog, aufgeben. Ich studierte dann Medizin auf den Universitäten Münster, Rostock, Tübingen, München und Gießen. November 1923 bestand ich in Gießen die ärztliche Vorprüfung, Dezember 1925 in Gießen das Staatsexamen. Das praktische Jahr leistete ich bisher am städtischen Krankenhause in Hamm in Westf. ab. Während des Krieges stand ich von April 1918 bis Dezember 1918 bei dem Feldartillerie-Regiment Nr. 33 im Heeresdienst.